

Die klinische Bedeutung der Giftigkeit von Scharlachfarbstoffen in Salben.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

Von

Karl Scheele,

approb. Arzt aus Emmerich a. Rh.

Tag der Promotion: 25. Juli 1912.

Berlin 1912.

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. Bier.

**Meinem lieben Vater
in herzlichster Dankbarkeit
gewidmet.**

Die experimentellen Studien über die Entstehung des Krebses führten B. Fischer in Bonn zu Versuchen mit dem Azofarbstoff Scharlachrot. Durch Injektion einer öligen Lösung von Scharlachrot in das Ohr des Kaninchens gelang es ihm, karzinomähnliche Bildungen, jedoch kein echtes Karzinom hervorzurufen. In seinen Mitteilungen über diese experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen mit Scharlachöl sagt er: „Sollte das Scharlachöl auch auf menschliches Plattenepithel ähnlich wirken, so ließe es sich vielleicht auch zu therapeutischen Zwecken verwerten.“

Diese Vermutung Fischers hat sich glänzend bestätigt. Zahlreiche Berichte aus der Chirurgie, Gynäkologie, Otiatrie, Ophthalmologie und Dermatologie über die Anwendung der Scharlachfarbstoffe zeugen von der guten wachstumbefördernden Wirkung, die der Farbstoff auf junges menschliches Epithel ausübt. Den ersten Versuch, das Scharlachrot zu therapeutischen Zwecken beim Menschen anzuwenden, machte Schmieden. Statt der von Fischer benutzten konzentrierten Lösung des Farbstoffs in Olivenöl verwandte er eine 8 proz. Salbe, die als Scharlachrotsalbe bezeichnet wurde. Um den Farbstoff nicht in den Verband eindringen zu lassen, legte Schmieden eine Lage Watte, oder anfangs auch ein Stückchen wasserundurchlässigen Stoff über den Salbenlappen. Diese Methode der Applikation wurde eigentlich nicht geändert. Späterhin erwies sich der wasserundurchlässige Stoff als überflüssig, zumal man bestrebt war, die Salbe stets in sehr dünner Schicht aufzutragen. Zahlreiche Veröffentlichungen von

anderer Seite aus den Jahren 1908/09 sprechen für die ausgezeichnete Wirkung der Scharlachrotsalbe.

Hayward stellte mit Scharlachrot und den mit ihm verwandten Sudanfarbstoffen Versuche an, um

1. aus einer größeren Zahl von Scharlachderivaten eine gemeinsame Komponente von spezifischer Wirkung zu isolieren und, um

2. im Scharlachrot einen Stoff nachzuweisen, der die gleiche Wirkung, wie das kompliziert aufgebaute Molekül hat, der also als wirksames Agens aufzufassen wäre. Bei diesen Versuchen fand Hayward in dem Amideazotoluol einen Körper, der die spezifischen Wirkungen des Scharlachrots in bedeutend verstärktem Maße besitzt.

Die aus ihm hergestellte achtzprozentige Salbe hat sich, wie Berichte in der Literatur beweisen, ebenfalls als ein vorzügliches Mittel zur Epithelisierung granulierender Flächen bewährt. Auch hat Amidoazotoluol den Vorteil, daß es wegen seiner orangegelben Farbe weniger die Verbände, sowie Leib- und Bettwäsche beschmutzt. Die Literatur über das Präparat lautet ebenso günstig, wie über die Scharlachrotsalbe. Einzelne Autoren empfehlen, die Salbe in schwächerer Konzentration, entsprechend der stärkeren Wirkung des Amidoazotoluol, zu applizieren, weil sie zu starke lokale Reizwirkungen beobachtet hatten. Abgesehen davon wurde keine üble Nebenwirkung beobachtet.

Ende 1910 beschrieb ein russischer Arzt, Dr. St. Gurbski, einen Fall von giftiger Wirkung der Scharlachrotsalbe, d. h. der Amidoazotoluolsalbe, über den ich ausführlicher berichten will.

Ein 11-jähriges Mädchen erlitt bei einer Terpentinexplosion Verbrennungen II. Grades am rechten Oberschenkel und am rechten Unterschenkel, bis hinab an die Knöchel. Gurbski verband die granulierende Wunde

mit Amidoazotoluolsalbe. 15 Stunden nach Anlegen des I. Verbandes klagt die sonst gesunde und kräftige Patientin über Schwindel, Kopfschmerzen und Leibschmerzen. Es trat heftiges Erbrechen auf, Temperatur 39,1, Puls 110, wenig gespannt, Cyanose der Lippen, Eiweißspuren im Urin.

Nach Verbandwechsel und Milchdiät ließen die Erscheinungen binnen weniger Stunden nach. Nach 8 Tagen abermals Scharlachsourcenverband, bald darauf dieselben Erscheinungen, mit Ausnahme der Albuminurie. Dasselbe wiederholte sich nach 5 Tagen, nur war das Erbrechen schwächer. In der weiteren Folge bedeckte Gurb ski mit der Salbe nur $\frac{1}{4}$ der Gesamtoberfläche. Die Vergiftungserscheinungen traten nicht mehr auf, die Epidermisation erfolgte rasch.

Nach Gurb ski ist dieser, in der Literatur einzig dastehende Fall, als eine individuelle Überempfindlichkeit gegenüber dem Amidoazotoluol anzusehen.

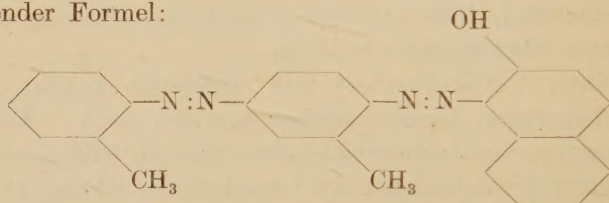
Diese Veröffentlichung veranlaßte Herrn Professor Schmieden, genauere Untersuchungen über die Wirkungen der Scharlachfarbstoffe auf die Nieren und auf das Allgemeinbefinden der behandelten Patienten anstellen zu lassen.

Scharlachrot gehört seiner chemischen Natur nach, ebenso wie Sudan III, zu den Azofarbstoffen, d. h. es entsteht aus den Diazoverbindungen zyklischer Amine. Diese Amine sind, wie Stoeber bemerkt, ihrem chemischen Verhalten nach Basen, sie leiten sich vom Benzol und seinen Methylderivaten bzw. vom Naphthalin her, den Ausgangsstoffen der Teerfarben.

In derselben Weise wie sich Sudan III aus Benzol durch Diazotierung bildet, entsteht Scharlachrot aus Toluol, dem Methylbenzol.

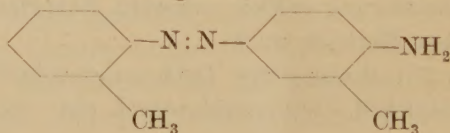
Wirkt ein diazotiertes Orthoamidotoluol auf ein weiteres Molekül Orthoamidotoluol ein, so entsteht

Amidoazotoluol, auf das ich weiter unten noch zurückkomme. Das Amidoazotoluol kann nun nochmals in eine Diazoverbindung übergeführt werden. Daraus resultiert dann Amidoazotoluolazo- β -Naphthol mit folgender Formel:



Diese Verbindung ist der Farbstoff in der ursprünglichen Scharlachrotsalbe von Schmieden. Reines Scharlachrot bildet ein dunkelrotes Pulver, welches sich in beträchtlicher Menge in Chloroform (1 : 14) in Phenolen, Fetten und fetten Ölen löst. Die Löslichkeit in Wasser ist minimal. Das Wasser wird bei 37° vom Farbstoff leicht rosa gefärbt, und in 1000 g Wasser sind, wie mir Herr Dr. Wirth, Assistent der Kgl. Techn. Hochschule, Charlottenburg, in liebenswürdiger Weise mitteilt, 0,061 g Scharlachrot gelöst. Der Farbstoff wird schon seit 1885 von der Firma Kalle & Co. in Biebrich fabriziert und ist unter dem Namen Fettponceau R im Handel. Im Jahre 1900 führte Michaelis-Berlin ihn in die mikroskopische Färbetechnik ein. Seit 1906 wird Scharlachrot zu Versuchen über Epithelwachstum verwandt.

Die von Hayward auf Grund seiner Untersuchungen angegebene „Scharlachsälsalbe“ enthält als wirksamen Bestandteil Amidoazotoluol und wird deshalb auch als Amidoazotoluolsälsalbe in den Handel gebracht. Das Amidoazotoluol hat folgende Formel:

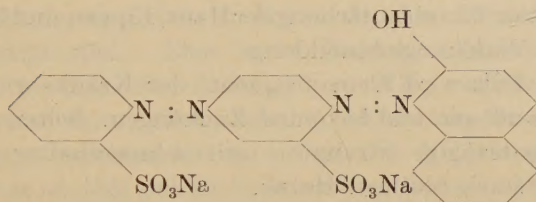


Es ist ein orangebraunes Pulver, das in Wasser in geringer Menge, 0,022—0,049 g auf 1000 Wasser löslich ist. In Äther, Alkohol und Fetten löst es sich leicht.

In einzelnen Berichten findet sich „Biebricher Scharlach“

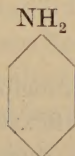
als wirksamer Bestandteil der Scharlachsalmbe erwähnt.

Als Konstitutionsformel wird angegeben



Auf eine Anfrage bei der Firma Kalle & Co. in Biebrich wird mir mitgeteilt, daß diese Formel dem Präparat „Neurot L. F.“ entspricht. Dieses ist ein wasserlösliches in Ölen und Fetten unlösliches Produkt und nur für färbereitechnische Zwecke bestimmt.

Die Betrachtung der Konstitutionsformeln der Scharlach-Präparate sowie ihrer einzelnen Komponenten zeigt, daß diese Präparate in ihren Zerfallsprodukten für den Organismus durchaus nicht indifferente Körper darstellen und, falls eine Spaltung im Organismus stattfindet, eine Vergiftung wohl eintreten kann. Die Vergiftung mit Amidobenzol = Anilin

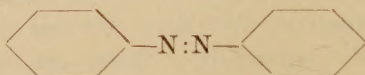


kann beim Menschen sehr akut verlaufen und in wenigen Stunden in Genesung oder in Tod übergehen. Die Aufnahme des Giftes erfolgt durch Einatmen oder durch Resorption durch die unverletzte Haut. Letzteres beweist ein von Seyberth mitgeteilter Fall einer schweren

Anilinvergiftung: Ein Arbeiter mit defekter Stiefelsohle trat in etwas verschüttetes Anilin. Die Resorption durch die Haut der Fußsohle genügte, um den Mann in wenigen Stunden schwer krank zu machen. Als Symptome findet man Eingenommensein des Kopfes, Schwäche, taumelnden Gang, fahle Gesichtsfarbe, vermehrten Harndrang, in schweren Fällen Kopfschmerzen, Somnolenz, Graublaufärbung der Haut, Lippen und Nägel infolge Methämoglobinbildung.

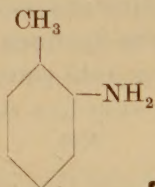
Der Puls wird klein, frequent, der Kranke verliert das Bewußtsein und bekommt Zuckungen. Seltener besteht mehrtägige Strangurie mit schmerzhafter Entleerung stark blutigen Harns.

Azobenzol,



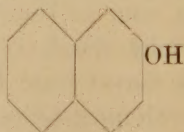
verursacht bei Hunden und Kaninchen blutigen Harn und Erbrechen. Bei wiederholter Verabfolgung kleinerer Dosen wird das Blut braun, dickflüssig und zeigt, wie der Harn, spektroskopisch den Methämoglobinstreifen.

Die Toluidine oder Amidotoluole



erzeugen ebenfalls Methämoglobin, zerstören die Blutkörperchen, setzen die Reflextätigkeit und die Körperwärme herab und töten durch Atemlähmung.

Das β -Naphthol



wird ebenfalls sehr leicht durch die Haut resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt durch den Harn und hat schwere hämorrhagische Nephritis mit Ischurie, Erbrechen und Bewußtlosigkeit, zur Folge. Dosen, die im Tierversuch nicht giftig wirken, können beim Menschen schon zu ernster Nierenschädigung führen.

Das Scharlachrot scheint in toxischer Beziehung am wenigsten Gefahr zu bieten, da seine Affinitäten abgesättigt sind. Eher wirkt Amidoazotoluol als Gift, weil in ihm die Amidogruppe NH_2 unbesetzt ist und eine dem Anilin ähnliche Giftwirkung durch diese Gruppe eintreten könnte. Daß die NH_2 -Gruppe unbesetzt ist, läßt sich leicht durch Diazotieren und Kuppeln mit β -Naphthol beweisen. Im Tierexperiment per os verabreichtes Amidoazotoluol wirkt in einer Dosis von 0,3prokg Körpergewicht bei Kaninchen und Hunden tödlich. Die Tiere sterben unter starker Atemnot und den Erscheinungen der Niereninsuffizienz. Im Blut ist Methämoglobin nachweisbar.

Will man die Möglichkeit einer toxischen Wirkung der NH_2 -Gruppe im Amidoazotoluol ausschalten, so liegt es nahe, diese Gruppe wieder durch Säurereste zu binden, eine Methode, die jetzt häufig bei der synthetischen Darstellung neuer Arzneimittel benutzt wird und ihre erste Anwendung fand bei der Synthese der Fiebermittel, Azetanilid aus Anilin und Azetphenetidin (Phenazetin) aus Paramidophenol. Ein solches Präparat aus dem Amidoazotoluol läuft im Grunde auf eine Rückkehr zum Ausgangspunkt hinaus. An die Stelle des β -Naphthols im Scharlachrot tritt der Säurerest im neuen Mittel. Die Akt.-Ges. f. Anilin-Fabrikation bringt jetzt ein derartiges Präparat unter dem Namen Azodermin in den Handel. Ich habe mit diesem neuen Azofarbstoff keine Versuche angestellt. Das Azodermin ist hellziegelrot und somit sind bei ihm die geringen Be-

schwerden, die durch die Farbe des Scharlachrots entstehen, beseitigt.

Bei einer größeren frischen Hautwunde beobachtet man zunächst eine mehr oder weniger starke Blutung, die allmählich, sei es durch künstliche Blutstillungsmittel, sei es durch natürliche Thrombose der Gefäße steht. Infolge von Verletzung von Gefäßen und der dadurch gesetzten Kreislaufstörung stirbt eine oberflächliche Zellschicht ab. Diese toten Teile werden nach und nach abgestoßen: Die Wunde reinigt sich.

Die Reinigung vollzieht sich bei den meisten Wunden am 2.—3. Tage nach der Verletzung. Es liegt jetzt eine rote, unebene jedoch noch nicht körnige Fläche vor uns, die die einzelnen Gewebe, Muskeln, Fett, Bindegewebe, noch erkennen läßt. Etwa vom 4. Tage treten an verschiedenen Stellen der Wundfläche feine rote Körnchen auf. Die Wundfläche verwandelt sich in eine Granulationsfläche. Allmählich verdickt sich das Granulationsgewebe und wird organisiert. Die im fibrinreichen Exsudat liegenden kleinen runden Leukozyten und die spindelförmigen Fibroblasten wandeln sich zu Plasmazellen, Mastzellen, beziehungsweise zu fixen Bindegewebezellen um.

Unterdessen schiebt sich vom Rande der Wunde her das Epithel immer weiter über die Granulationen und bringt so die Wunde zum Verschuß.

Gute, reine Granulationen, zeichnen sich nach Reinbach aus durch die unebene, höckerige oder körnige Beschaffenheit ihrer Oberfläche. Die Konsistenz ist derb-elastisch, die Wärzchen sitzen fest mit breitester Basis auf. Sie machen den Eindruck eines festgefügt Gewebes mit weicher, aber nicht flüssiger Grundsubstanz. Die Oberfläche ist feucht, durchscheinend, mitunter auch etwas glasig, sie zeigt aber niemals Gefäßzeichnung.

Die Farbe der Granulationen entspricht der des arteriellen Blutes, mit Übergängen zu helleren und dunkleren Tönen. Es gehört zum Wesen der guten Granulationsbildung, daß die für das unbewaffnete Auge erkennbare Produktion neuer Gewebsmassen dann abgeschlossen wird, wenn die Ausfüllung des Gewebsdefektes erfolgt ist. Mikroskopisch zeigen gute Granulationen als Charakteristikum von der Tiefe bis unmittelbar an die freie Oberfläche der granulierenden Wunde sich erstreckende Züge und feinste Zellstränge von Fibroblasten.

Nach Schmiedens Vorschrift ist es nun durchaus nicht gleichgültig, in welchem Stadium der Wundheilung die Scharlachsalbe appliziert wird. Man darf nur reine Granulationsflächen damit behandeln, deren Beschaffenheit etwa diejenige sein muß, wie man sie für die Thierschische Transplantation verlangt; die Granulation muß frischrot, nicht belegt, nicht tödematös gequollen, sondern flach sein, sie muß die Eigenschaften besitzen, wie sie auch zur spontanen Epithelisierung erforderlich sind.

Daß diese Vorschrift Schmiedens theoretisch wie praktisch vollauf begründet ist, werde ich im Folgenden zu beweisen versuchen.

Die Resorption von Wunden aus ist analog der von Schleimhäuten. Und zwar ist sie, abgesehen von gewissen Modifikationen, die durch chemische bzw. physikalische Qualität des Resorbendums bedingt sind, direkt proportional ihrer mit dem Mittel in Berührung kommenden Fläche und proportional ihrer Temperatur.

Eine aus dem Altertum stammende Beobachtung, die auf einen Unterschied in der Resorption bei frischen und granulierenden Wunden hindeutet, berichtet Plinius. Das Gift der ägyptischen Uräusschlange (*Naja Regalis*) tötet von einer frischen Wunde aus sehr schnell, während es auf alte Geschwürsflächen gestrichen erst

langsam zur Wirkung kommt. Experimentelle Untersuchungen über die Resorptionsverhältnisse an Wunden sind in klassischer Weise von Billroth angestellt worden. Angeregt durch die Beobachtung, daß die bei jeder gequetschten Wunde in Menge auf der Wunde faulenden Gewebe, die Abszesse in der Nähe von Mund und After mit ihrem faulig stinkenden Eiter, ferner die oft höchst schmutzigen und jauchigen Fußgeschwüre keineswegs immer zu putrider Infektion führen, versuchte er den experimentellen Nachweis, daß das Granulationsgewebe und die Abszeßkapsel in ähnlicher Weise den Organismus vor Intoxikation schützen wie die Schleimhäute.

Billroth brachte einem Hunde eine ziemlich große Wunde mit Substanzverlust bei, ließ dieselbe zur guten Granulation kommen und verband sie nun täglich mehrere Male mit Mazerationsjauche und fauligem Eiter. Die Wunde blieb dabei unverändert, der Hund bekam kein Fieber. Einem anderen Hunde, der die Scharpie immer wieder aus der Wunde herausleckte, wurde die mit Jauche getränkte Scharpie in die Wunde eingenäht. Bald trat Schwellung der Wundränder und Temperaturerhöhung ein, da Jauche in die Stichöffnungen der Nähte eingedrungen war.

Nachdem durch die Entdeckungen Kochs die Erreger der Wundinfektion bekannt geworden waren, bestätigte Nötzel durch Versuche mit Reinkulturen von Milzbrand- und Tetanusbazillen die Beobachtungen Billroths. Er fand, daß durch die intakten Granulationen eine Aufnahme von Milzbrandbazillen und von Tetanustoxinen nicht stattfindet. Allerdings war es bei den Experimenten sehr schwierig, die Granulationen intakt zu erhalten. Durch die verletzten Granulationen erfolgte stets eine Infektion. Ähnliche Beobachtungen macht der Geburtshelfer beim Menschen an den durch Kolibazillen infizierten puerperalen Wunden. Selbst

wenn die Koliinfektion sich über den ganzen Genitaltraktus erstreckt, das Fieber hoch und der Allgemeinzustand schwer ergriffen ist, hört das Fieber auf, sobald die richtige Granulationsbildung der Wunden in Gang kommt, und der Prozeß endet bald in Heilung. Die Untersuchungsergebnisse Billroths sowie klinische Beobachtungen über Bakterieninfektionen führten in vielen medizinischen Kreisen zu der Anschauung, daß gesunde Granulationen nicht nur einen Schutzwall gegen septisches Gift bilden, sondern daß sie überhaupt allen Substanzen und somit auch den bei der Wundbehandlung applizierten Arzneimitteln den Weg in die Blutbahn verlegen. Dieser Ansicht trat Hack entgegen, dessen Untersuchungen eine große Resorptionsfähigkeit der Granulationen für verschiedene chemische Stoffe ergaben. Vor ihm waren schon, besonders von französischen Autoren, über die Fähigkeit granulierender Wunden, Arzneistoffe zu resorbieren, berichtet worden.

Bonnet und Demarquay machten unabhängig voneinander Versuche mit Jod. Ersterer injizierte Jodtinktur in Abszeßhöhlen oder brachte es als Salbe auf Geschwürsflächen und wies das Jod einige Stunden später im Urin nach. Letzterer benutzte Jodkaliumlösung und wies das ausgeschiedene Jod im Speichel nach. Demarquay fand, daß mit guten Granulationen besetzte Flächen das Jod rascher resorbierten als frische Wunden.

Roux sah nach Aufstreuen von Arsenikpulver auf Granulationsflächen gefährliche Vergiftungssymptome entstehen.

Maas brachte einem durch langdauernde ausgegedehnte Eiterungen äußerst heruntergekommenen Patienten eine Suspension von Kampfer in Wein in große granulierende Wunden des periproktalen und retroperitonealen Gewebes, sowie in eine Abszeßhöhle der

linken Wade. Da der Kranke die per os verabreichten Exzitantien erbrach, hoffte Maas auf diese Weise eine Resorption zu erzielen. Dies gelang ihm. Nach 15—20 Minuten war die Wirkung des Exzitans an der Hebung des Pulses zu erkennen.

Der von Maas erzielte Erfolg veranlaßte seinen Assistenten Hack, die bestehende Auffassung über das Verhalten der Granulationen einer neuen klinischen und experimentellen Prüfung zu unterziehen. Im Gegensatz zu Billroth der von Bakterienwirkung und Eiweißzerfall herrührende Stoffe für seine Versuche verwandte, experimentierte er mit einfacheren chemischen Stoffen und mit Alkaloiden.

Hack bewies zunächst, daß gut granulierende Wunden die verschiedensten Stoffe resorbieren. Selbstverständlich war auch er bestrebt, wie es ein exaktes Experiment erfordert, jede mechanische Läsion der granulierenden Fläche auszuschließen. Er stellte Versuche an mit gelbem Blutlaugensalz, indigschwefelsaurem Natron und salizylsaurem Natron. Stoffen, die sich nach kurzer Zeit im Urin nachweisen ließen, ferner mit Pilocarpin und Apomorphin, deren Resorption an den Giftwirkungen erkannt wurde. Er fand stärkste Resorption bei Aufbringen der Stoffe in Pulverform, schwächer aus Salben, und schwächste Wirkung bei Applikation in wässriger und alkoholischer Lösung.

Daß auch andere Stoffe als die oben genannten von Granulationen aus resorbiert werden, lehrt ein von Poulsson mitgeteilter Fall, wo Wasserstoffsuperoxyd bei Spülung einer Empyemwunde resorbiert wurde und durch Zerfall im Blut eine Gasembolie der Gehirnarterien herbeigeführt hatte.

In einer anderen Versuchsreihe berücksichtigte Hack den Zustand der Granulationen bei der Applikation der einzelnen Stoffe und fand, daß dort große und

wichtige Differenzen sich ergaben. Bei vorgeschrittener Heilung wird die Resorption bezüglich Geschwindigkeit und Menge vermindert. Dies ist im wesentlichen auf die Verkleinerung der Resorptionsfläche zurückzuführen. Der Brandschorf sowie der Höllenstein- und Karbolsäureschorf rufen eine bedeutende Steigerung des Resorptionsvermögens der Granulationen hervor. Kupfersulfat, Ätzkali und Salpetersäure erzeugen Schorfe, die das Resorptionsvermögen der Granulationsflächen sehr herabsetzen und z. T. verzögern. Der Chlorzinkschorf sowie der Eintrocknungsschorf vermögen infolge der undurchdringlichen Decke, die sie auf der Wundfläche bilden, die Resorption völlig zu verhindern.

Hacks Versuche am Menschen hatten im wesentlichen dasselbe Resultat wie die Tierversuche, nur war die Resorption verlangsamt. Hack hebt besonders die resorptionsvermehrnde Wirkung der Karbolsäure bei den mit Karbolsäureumschlägen behandelten Wunden hervor. Jedes von Hack in seinen Versuchen angewandte resorptionsbefördernde Mittel hat die Eigenschaft, Eiweiß zu koagulieren und die Elemente des Granulationsgewebes zu zerstören. Durch ihre Anwendung kommt es zu einer Schädigung und Unterbrechung der schützenden Decke, welche intakte Granulationen über die Wunde ausbreiten. Die Wundfläche kommt wieder in einen Zustand, den sie in den ersten Tagen ihres Bestehens darbot: Ihre Resorptionsfähigkeit wird gesteigert und der einer frischen Wunde ähnlich. Die Beförderung der Resorption ist bei diesen Mitteln mit einer gleichzeitigen Schädigung oder gar Zerstörung des Granulationsgewebes verbunden. Diese physikalisch-chemische Beeinflussung der Granulationen und ihre vermehrte Aufnahmefähigkeit läßt sich vergleichen mit der Resorption von Bakterien und Toxinen nach mechanischer Schädigung der Granulationen in

den Versuchen von Billroth und Nötzel. Der feuchte antiseptische Karbolsäureverband sowie der Listersche Verband vermögen die Resorption erheblich zu befördern, Hack beobachtete sogar eine erhebliche Steigerung der Aufnahmefähigkeit gelisteter Wunden sowohl bezüglich Schnelligkeit wie Intensität der Resorption. Selbst Stoffe, wie das Apomorphin, das von gewöhnlichen Granulationen überhaupt nicht aufgenommen wurde, erfuhr von gelisterten Wundflächen aus eine ziemlich rasche Resorption. Die Wirkung der Karbolsäure als Protoplasmagift sowie als Mittel, das die Resorption befördert, ist bereits erwähnt. Aber schon einfache feuchte Verbände bewirken eine Quellung und Mazeration des Granulationsgewebes. Außerdem wirken sie durch Anregung der Lymphzirkulation resorptiv. Maas wies nach, daß mit feuchtwarmen Umschlägen behandelte Granulationsflächen sogar frische Wunden an Resorptionsfähigkeit übertreffen können. Der oben erwähnte tödliche Ausgang der Empyemspülung mit Wasserstoffsuperoxyd läßt sich in diesem Sinn deuten. Denn eine große Höhlenwunde mit relativ kleiner Öffnung nach außen, wie das Empyem darstellt, ist bezüglich des Zustandes seiner Granulationen mehr einer Wunde unter feuchtwarmen Verband, als einer trockenen granulierenden Wunde gleichzuachten.

Zu den chemisch reizenden Stoffen sind auch die Scharlachfarben zu rechnen. Eine Reizung und insofern eine geringe Schädigung der Granulationen ist von vielen Autoren, die Wunden mit Scharlachsalbe behandelten, gesehen worden.

Ebenso wie Hack bei gelisterten Wunden des Menschen eine erhöhte Disposition zu Erysipel, also eine verringerte Resistenz der Granulationen gegen Bakterieninfektion beobachtete, liegen auch 2 Berichte vor, wo die Autoren eine verringerte Resistenz der Wunden

gegen Infektionen sahen, die sie der Wirkung der Scharlachs Salbe zuschreiben. Cords behandelte einen durch Ulzeration komplizierten Fall von Blenorhoea neonatorum, als das Ulcus schon in der Reinigung begriffen war, mit 8 % Scharlachrotsalbe. Nach einmaliger Applikation der Salbe erfolgte ein neues Aufblähern des Geschwürs, ein Umstand, der ihn zwang, die Behandlung mit Scharlachrot auszusetzen, bis das Geschwür sich gereinigt hatte. Davis sah nach der 2. Applikation einer 5 proz. Salbe bei einem 2 jährigen Kind sehr ausgesprochene Reizung. Es trat ein schweres Erysipel auf. Kulturen von der Salbe waren negativ, und da im Hospital seit längerer Zeit kein Erysipelfall vorgekommen war, nimmt er an, daß die Reizung einen günstigen Boden für die Infektion geschaffen hat. Nach einigen Theorien über die Wirkung der Scharlachfarbstoffe ist es gerade die Reizung, welche die stärkere Wucherung des Epithels veranlaßt.

Die Resorption der Farbstoffe von Wunden aus beweist sehr deutlich ein Fall den Davis berichtet. Davis wandte allerdings nicht das eigentliche Schmiedensche Scharlachrot in seiner Salbe an, sondern ein diesem nahe verwandtes wasserlösliches Derivat, das seiner Formel nach dem sonst nur in der Färberei angewandten Neurot LF entspricht. Bei zahlreichen Patienten wurde eine Ausscheidung dieses Farbstoffes im Urin beobachtet. Einen besonders interessanten Fall berichtet Davis ausführlicher. Es handelte sich um eine ausgedehnte Wunde an der Brust nach Verbrennung.

13. Dez. 1908, 1,30 Uhr nachm. Verband mit 8 proz. Salbe aus dem wasserlöslichen Farbstoffe.

2,10 Uhr nachm. wird bernsteinfarbener klarer Urin entleert.

9,30 Uhr nachm. nächste Urinentleerung: hellrot.

14. Dez. 2,15 Uhr vorm. noch hellrot.

8,10 Uhr vorm. blaßrot.

11,25 Uhr vorm. noch blaßrot.

1,30 Uhr nachm. wurde die Salbe entfernt und die Wunde gespült und verbunden.

2,15 Uhr nachm. Urin ist rötlich bernsteinfarben und bleibt so, bis er am 15. Dez. 8,30 Uhr vorm. schwach fleischfarben wurde.

Nachdem nahm der Urin wieder seine normale gelbliche Farbe an.

Eine übertriebene Reizung der Urinsekretion war nicht vorhanden und abgesehen von der Farbe waren die Bestandteile des Urins unverändert. Eine derartige Verfärbung des Urins ist natürlich nur möglich bei Anwendung eines Präparates, das wie das Neurot sich leicht in Wasser und demgemäß auch in Serum löst. Eine Verfärbung des Urins ist bei Anwendung des in Wasser wenig löslichen Amidoazotoluols oder des Scharlachrots beim Menschen niemals beobachtet worden.

Um die Scharlachsalben anwenden zu können, verlangt Schmieden einen Zustand der Granulationen, der die Resorption von aufgebrauchten Stoffen auf das erreichbare Minimum herabsetzt. Denn die unter trockenem aseptischen Verband entstandenen Granulationen sind am besten geeignet, eine Resorption schädlicher Stoffe zu verhindern. Es sei denn, daß die Scharlachfarbstoffe selbst die Granulationen in einer Weise verändern, daß eine stärkere Resorption stattfinden kann. Wie wir sahen, ist die Möglichkeit einer Schädigung der Zellen unter Scharlachsalbe nicht von der Hand zu weisen. Aber auch dieser Umstand ist vorgeesehen. Der Verband soll nicht länger als 24 Stunden liegen bleiben und wird dann durch einen indifferenten Salbenverband oder einen trockenen Verband ersetzt, unter dem sich die Granulationen wieder erholen können.

Werden die Wunden durch zu stark konzentrierte Salbe oder durch zu langdauernde ununterbrochene Behandlung mit schwächer konzentrierter Salbe geschädigt, so tritt eine geringe Resorption der Farbstoffe ein, entsprechend ihrer Löslichkeit in Wasser, welche, wie oben berichtet, für Amidoazotoluol und Scharlachrot minimal ist.

In den üblichen Gaben ist beim Menschen eine schädliche Wirkung nicht zu erwarten, da die resorbierte Menge nicht ausreicht, eine Schädigung herbeizuführen, und in der Tat ist, abgesehen von dem Falle Gurbskis, eine Störung des Allgemeinbefindens, der Nierenfunktion oder sonst irgendein Vergiftungssymptom klinisch nicht zur Beobachtung gekommen.

Aus der großen Literatur über die Scharlachfarbstoffe und ihre Verwendung zu experimentellen und therapeutischen Zwecken greife ich nur eine kleine Anzahl von Berichten heraus. Ich will die Mitteilungen aus der Ohrenheilkunde und Augenheilkunde übergehen, weil in diesen Spezialfächern kleine Epitheldefekte zur Behandlung kommen, von denen aus nur eine minimale Resorption erfolgen könnte, und daher kaum Vergiftungssymptome zu erwarten sein werden. Auch die übrigen Veröffentlichungen über Scharlachsaben kann ich für meine Zwecke nur zum Teil verwerten, da in ihnen wenige Autoren das Fehlen von Allgemeinstörungen und von Nierenschädigungen besonders hervorheben.

Ich erwähne also ausschließlich Arbeiten, die über eine große Anzahl von Fällen berichten, oder in denen besonders große Defekte behandelt sind, und endlich diejenigen, deren Verfasser besondere Untersuchungen des Urins und des Allgemeinbefindens angestellt haben. Die ausgedehnteste Literatur in dieser Hinsicht liegt über Scharlach-Rot, das ursprüngliche von Schmieden an-

gegebene Präparat, vor. Sprecher in Genua verwandte eine 8 proz. Scharlachrotsalbe, die mit Vaseline und Chloroform angerieben war. Auch bei ausgiebiger Verwendung rief das Scharlachrot weder am Geschwür noch in der gesunden Umgebung eine Lokalreaktion, abgesehen von leichtem Juckreiz, bei empfindlichen Personen, hervor. Toxische Allgemeinwirkungen kamen, wie aus der Kontrolle der Temperatur und des Harnes hervorging, nicht zur Beobachtung. G. Dauthuille, der einen durch Hautnekrose über einer Injektionsstelle entstandenen Defekt von 27×10 cm mit Scharlachrot behandelte, erwähnt keine toxische Nebenwirkung. A. Dauthuille verwandte es bei plastischen Lidoperationen als 5 proz. Salbe und berichtet, daß die Salbe 6 Tage hintereinander auf der Wunde blieb, ohne irgend eine Reaktion. Lemaire hebt ausdrücklich hervor, er habe in seinen 31 Fällen niemals einen Schaden oder ein Zeichen von Vergiftung beobachtet. Er führt das darauf zurück, daß der in Wasser unlösliche Farbstoff nicht in die Zirkulation kommt und also keine Vergiftung bei seinem Gebrauch zu befürchten ist.

Kositschek berichtet über günstige Erfolge mit der 5 proz. Salbe bei 3 Fällen, die wohl geeignet wären, eine Resorption und toxische Wirkung zu zeigen, wenn überhaupt eine aufträte. Der erste Fall betraf ein 8 jähriges Kind, das Verbrennungen III. Grades auf der linken Halsseite, der Brust und der Unterseite des Armes erlitten hatte. Er gab als ersten Verband 5 proz. Scharlachrotsalbe auf das ganze affizierte Gebiet und setzte diese Behandlung fort bis zur völligen Heilung. Der Heilungsverlauf war so zufriedenstellend, daß auf jede weitere Behandlung verzichtet wurde. Die beiden anderen Fälle betrafen große Hautdefekte nach Amputation des Armes, der Scapula und des distalen Teiles der Clavicula, sowie nach einer Hüft-

amputation, die durch Lappengangrän kompliziert war.

Scharetzki beobachtete 60, Morawetz und Pein je 25 Fälle ohne das Auftreten von Allgemeinsymptomen zu erwähnen. Kayser benutzte Scharlachrot bei der Nachbehandlung von 18 Fällen, die er nach der von Rindfleisch und Friedel für Varizen und Ulcus cruris angegebenen Methode mit dem Spiralschnitt operiert hatte. Strauß bezeichnet die Wirkung der Scharlachrotsalbe als cito, tuto et jucunde, besonders bei der Behandlung von Brandwunden und Röntgenulcera. Ebenso beobachtete Hübner schnelle Abheilung eines lange vergeblich behandelten Röntgenulcus unter Scharlachrotsalbe, ohne toxische Erscheinungen zu erwähnen.

Der eine unglückliche Wundverlauf unter Amidoazotoluolsalbe, den Gurb ski veröffentlicht, ist oben erwähnt worden. Demgegenüber betont Katz: „Irgendwelche sonstigen Nebenerscheinungen haben wir bei der Anwendung von Amidoazotoluolsalbe nie gefunden. Es wäre ja denkbar, daß sich bei großen Wunden infolge Resorption des Anilinfarbstoffes renale Reizungen einstellten. Wir haben den Urin daraufhin genau untersucht und niemals pathologische Bestandteile in ihm gefunden.“

In zwei jüngst erschienenen Aufsätzen über Scharlachfarbstoffe veröffentlicht Davis seine Erfahrungen mit Amidoazotoluol, nachdem seine früheren Berichte sich ausschließlich auf den weiter unten erwähnten roten Farbstoff bezogen hatten. Auch ihm war der Fall von Gurb ski bekannt und daher beobachtete er genau das Verhalten der Nieren und des Allgemeinbefindens während der Salbenbehandlung, aber er sah keine toxische Wirkung, weder bei Scharlachrot noch bei Amidoazotoluol, trotzdem er große granulierende Flächen längere Zeit hindurch mit diesen Substanzen behandelte.

Keine der von Stoeber erwähnten für die Amidoverbindungen von Benzol und Naphthalin typischen Vergiftungserscheinungen in Gestalt von Cyanose, Schwindel, Mattigkeit, schmerzhaftem Harndrang und Entleerung blutigen Urins kamen als Folgen des klinischen Gebrauchs von Scharlachrot oder von Amidoazotoluol zur Beobachtung. Einmal hatte Davis Gelegenheit die Schnelligkeit des Heilungsverlaufes bei Scharlachrot und Amidoazotoluol miteinander zu vergleichen: Als Folgen einer ausgedehnten Verbrennung fanden sich 2 granulierende Wunden von ungefähr derselben Größe. Die eine wurde mit 8 proz. Scharlachrotsalbe, die andere mit 8 proz. Amidoazotoluolsalbe verbunden. Die Heilung der beiden erfolgte sehr schnell, jedoch verheilte die mit Amidoazotoluol verbundene Wunde zuerst. In einem Falle will Davis auch eine Verfärbung des Urins nach Amidoazotoluolsalbe beobachtet haben. Mir gelang es bisher nur im Tierversuch, wo ich unverhältnismäßig große Mengen des Farbstoffes dem Tier injizierte, eine Urinverfärbung nachzuweisen. Leider gibt Davis bei seinem Fall nicht die genaue Größe der Wunden an. Aus den beigegebenen Abbildungen ist zu erkennen, daß es sich um große Defekte am Rücken, in der Axilla und auf dem Arme handelt. Es zeigte sich eine bernsteingelbe Färbung des sonst wässerigen Urins, der in den ersten 48 Stunden nach Anlegen des Verbandes gelassen wurde. Der Urin zeigte sonst keine abnormen Bestandteile und die späteren Verbände veranlaßten keine Farbveränderung des Urins mehr. Vielleicht hat es sich bei dieser einmaligen Beobachtung nur um eine zufällige Verfärbung des Urins infolge stärkerer Konzentration normaler Harnbestandteile gehandelt, zumal das am stärksten gelb gefärbte Harnquantum nur 80 ccm betrug während sonst 300 bis 500 ccm Urin jedesmal gelassen wurden.

Hayward sah bei den zahlreichen von ihm mit Scharlachrot und Amidoazotoluol behandelten Patienten der Berliner chirurgischen Universitäts-Poliklinik niemals eine Störung des Allgemeinbefindens oder eine Nierenschädigung nach Anwendung der Salben.

Bischof behandelte die Wunden nach einer Starkstromverletzung mit Amidoazotoluolsalbe. Die Weichteilwunden heilten unter Anwendung von Scharlachsalbe auffallend gut.

Michaelis, Baruch und Davis applizierten das Amidoazotoluol in Pulverform, und wir sahen, daß gerade diese Applikationsform von Medikamenten auf Granulationen zu einer besonders raschen und starken Resorption führt. Trotzdem beobachteten die Autoren keine Störung des Allgemeinbefindens, geschweige eine schwerere toxische Wirkung.

Stoeber injizierte subcutan zu Versuchszwecken Amidoazotoluol und auch Scharlachrot als Öl. Bei dieser Anwendungsform ist eine Resorption und renale Reizung bei der Ausscheidung noch eher zu erwarten als von Wunden aus; aber auch hier wird uns von keiner Störung in diesem Sinne berichtet.

In den zuerst veröffentlichten 60 Fällen von Davis ist die Resorption direkt nachweisbar. Wie oben erwähnt wurde, benutzte er ein dem Scharlachrot verwandtes aber wasserlösliches Präparat, das dem Neurot LF der Industrie entspricht. Er behandelte Wunden der verschiedensten Art und Ausdehnung bei 44 männlichen und 16 weiblichen Patienten, von denen 46 Weiße und 14 Farbige waren. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 2 und 76 Jahren. Er behandelte fast noch frische und schon 15 Jahre bestehende Wunden mit der Salbe und benutzte den Farbstoff in 8—20 proz. Salbe oder als Wundstreupulver. In zahlreichen Fällen sah er

die Ausscheidung des wasserlöslichen roten Farbstoffes durch die Nieren. Es erfolgte aber niemals eine Reizung der Nieren, und außer der Farbe waren die Bestandteile des Urins unverändert, die anderen Absonderungen waren sichtlich nicht in Mitleidenschaft gezogen.

Ob auch andere Autoren diesen Farbstoff in Salbenform anwandten, läßt sich aus den Mitteilungen in der Literatur nicht ersehen. Es scheint, daß Ducros in Straßburg das Neurot LF statt Scharlachrot benutzte, denn nach dem Rezept, das er mitteilt, benutzte er einen wasserlöslichen Farbstoff. Kähler gibt als Formel für das von ihm tatsächlich verwandte Scharlachrot die des Neurot LF an. Aus dem Bericht ist aber zu erkennen, daß er nur das in Fetten lösliche Präparat verwandte, es sich also um einen Irrtum bezüglich der chemischen Formel handelte. Er verwandte die von der Brett-schneiderschen Apotheke in Berlin hergestellte Salbe in vielen Fällen, berichtet über 3 Fälle ausführlich und fand in dem Scharlachrot ein schätzenswertes Unterstützungsmittel bei der Behandlung größerer Epitheldefekte. Auch er berichtet von keinertoxischen Wirkung.

Bei meinen Tierversuchen benutzte ich die verschiedenen Präparate, welche mir von der Aktiengesellschaft Kalle & Co. in Biebrich sowie von der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurden.

Zunächst suchte ich festzustellen, ob eine Ausscheidung der Farbstoffe im Urin nachweisbar wäre. Ich benutzte Meerschweinchen und injizierte ihnen subcutan in ölicher bzw. wässriger Lösung den Farbstoff in einem Verhältnis von annähernd 0.3 pro kg. Diese Menge genügt nach den Versuchen Curschmanns, um mit Amidoazotoluol bei Kaninchen und Hunden vom Verdauungstraktus aus tödliche Vergiftung hervorzurufen.

Zur subcutanen Injektion benutzte ich eine 1,5 proz. Lösung von Scharlachrot und Amidoazotoluol in sterilisiertem Olivenöl, sowie eine Lösung derselben Konzentration von Neurot LF in steriler physiologischer Kochsalzlösung.

Um den ausgeschiedenen Urin der Tiere auf seinen Farbstoffgehalt prüfen zu können, legte ich Unterlagen aus porösem weißen Zellstoff in die einzelnen Behälter für die Tiere. Der Zellstoff wurde täglich gewechselt und die Urinflecken extrahiert.

Meerschweinchen Nr. 1, Gewicht 330 g. Injektion von 6 ccm Scharlachrot als 1,5 proz. ölige Lösung = 0,09 Scharlachrot.

Die Injektion beeinflußt das Befinden des Tieres in keiner äußerlich erkennbaren Weise. Es wird normal gefärbter Urin entleert, im Ätherextrakt desselben ist kein Farbstoff nachweisbar.

Meerschweinchen Nr. 2, Gewicht 220 g. Injektion von 6 ccm Neurot LF. 1,5 proz. in Kochsalzlösung subcutan = 0,09 Neurot LF. Nach 4 Stunden enthält die Unterlage leicht rot gefärbten Urin. Tier ist sehr munter und reagiert auf das leiseste Geräusch.

Zweiter Tag. 8,40 Uhr vorm. Mehrere tief dunkelrote Urinflecken in der Unterlage. Der entleerte Farbstoff ist in Äther unlöslich, dagegen in Wasser leicht löslich.

12 Uhr mittag. 2 weitere rote Flecken.

4,45 Uhr nachm. Die Farbe der neuen Flecken ist blasser.

Dritter Tag. 9 Uhr vorm. Weiter rötlicher Urin entleert.

6,50 Uhr nachm. Der entleerte Urin ist von normaler Farbe. Das Tier befand sich während des ganzen Versuches wohl.

Meerschweinchen Nr. 3, Gewicht 310 g. Injektion von 6 ccm Amidoazotoluol I als 1,5 proz. ölige Lösung = 0,09 Amidoazotoluol. Nach 4½ Stunden auffallend gelb gefärbter Urin entleert. Tier ist munter.

Zweiter Tag. 9 Uhr vorm. Zahlreiche gelbe Flecken in der Unterlage. Der entleerte Farbstoff löst sich in Äther und gibt ihm eine intensiv gelbe Farbe.

6,50 Uhr nachm. Status idem. Die starke Gelbfärbung des ausgeschiedenen Urins hält an bis zum fünften Tag nach der Injektion, wo eine Gelbfärbung des Extraktes nicht mehr zu konstatieren ist.

Meerschweinchen Nr. 4, Gewicht 430 g. Injektion von 8 cem Amidoazotoluol II als 1,5 proz. ölige Lösung = 0,12 Amidoazotoluol II.

Die Verfärbung des Urins setzt etwas später ein als in Fall Nr. 3 und hält an bis zum 7. Tag nach der Injektion. Der ausgeschiedene Farbstoff ist in Äther löslich.

Unverhältnismäßig große Mengen des Farbstoffes in den tierischen Organismus eingeführt, gelangen also in den Kreislauf und werden durch die Nieren ausgeschieden. Diese Ausscheidung ist für Neurot LF sowie für Amidoazotoluol direkt an der Verfärbung des Urins zu erkennen.

Die tödliche Dosis von Amidoazotoluol per os gegeben beträgt 0,3 pro kg. Um die pharmakologischen Eigenschaften eines Mittels, das lediglich äußerlich angewandt werden soll, zu erforschen, halte ich die Verabreichung dieses Mittels per os für unzweckmäßig, da sie zu falschen Schlüssen führen kann. Während ein äußerlich angewandtes Mittel auf dem Blut- oder Lymphwege direkt in die Zirkulation gelangt, müssen die durch den Darm eingeführten Medikamente zunächst die Leber passieren, wo zweifellos große und wichtige Umsetzungen eintreten. Andererseits besitzen viele Verbindungen der aromatischen Kohlenwasserstoffe die Eigentümlichkeit, leicht durch die unverletzte Haut dringen zu können. Diese Eigenschaft kann bei der Verabreichung per os gar nicht zur Geltung kommen. Endlich besitzt die resorbierende Oberfläche der Darmschleimhaut eine Ausdehnung, wie sie ein Hautdefekt oder eine Injektionsstelle im subcutanen Gewebe niemals haben kann. Dadurch entsteht bei Einführung größerer Mengen in den Darmtractus eine Überschwemmung des Organismus mit dem Farbstoff und eine Giftwirkung kann viel deutlicher hervortreten. Von der Injektionsmasse, die im subkutanen Gewebe liegt, können nur die peripheren Teile zur Resorption kommen und ein in großer

Menge injiziertes Medikament kommt in seinen zentralen Teilen erst zur Resorption, wenn die Peripherie schon resorbiert ist. Ich glaube dadurch Verhältnisse zu schaffen, die denen bei der Wundbehandlung mehr entsprechen, wenn ich auch weit entfernt davon bin, aus den Ergebnissen dieser Versuche direkt Schlüsse auf den Menschen ziehen zu wollen. Die Nieren der Versuchstiere unterzog ich einer besonderen Untersuchung. Kurz nach der Entnahme untersuchte ich Schnitte vom ungefärbten Präparat, außerdem ließ ich Schnitte mit Hämalalaun und mit Sudan färben.

Denselben Tieren wie oben gab ich größere Dosen (0,36—0,38 pro kg) der Farbstofflösungen subcutan und fand zunächst eine Bestätigung der ersten Versuche bezüglich der Urinausscheidung.

Meerschweinchen Nr. 1, Gewicht 330 g. Injektion von 8 ccm Scharlachrot als 1,5 proz. ölige Lösung = 0,12 Scharlachrot oder 0,36 pro Kilogramm Tier.

Wiederum wird in den nächsten Tagen ungefärbter Urin entleert. Tier ist munter und frißt gut.

Am 6. Tag nach der Injektion wird es apathisch, frißt wenig und schreit bei der leisesten Berührung.

7. Tag. Am Bauch findet sich ein pflaumengroßer Abszeß, welcher punktiert wird. Es entleert sich 1,5 ccm Scharlachrotöl und 4,5 ccm leicht getrübbtes Serum. Im Laufe der nächsten Tage treten noch mehrere Abszesse auf, die nicht mehr punktiert werden.

Das Tier wird am 10. Tag nach der zweiten Injektion getötet. Das subkutane Gewebe sowie größere Bindegewebspalten, z. B. am Übergang zu den Extremitäten, sind von dem roten Farbstoff erfüllt. Entsprechend den Abszessen finden sich Hohlräume, die Farbstoff und Serum enthalten.

Die Milz ist vergrößert, die Pulpa abstreifbar. Die übrigen Organe zeigen makroskopisch keine pathologischen Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergibt normalen Befund. Das Tier hat im Ganzen 0,64 pro Kilogramm Farbstoff bekommen.

Meerschweinchen Nr. 5, Gewicht 310 g. Subkutane Injektion von 10 ccm Scharlachrot als 1 proz. ölige Lösung = 0,1 Scharlachrot oder 0,322 pro Kilogramm Tier.

Tier befindet sich zunächst wohl. Am 4. Tag wird ein Abszeß am Bauch punktiert, der leicht getrübbtes Serum und Farbstoff enthält.

Am 12. Tag erfolgte eine nochmalige Injektion von 10 ccm Scharlachrot als 1 proz. ölige Lösung.

Das Tier zeigt an mehreren Stellen des Körpers Abszesse ist sehr unbeholfen, Freßlust unvermindert.

Am 22. Tag wird das Tier getötet. Es findet sich reichlich Farbstoff im Unterhautzellgewebe zum Teil eingedickt zum Teil noch in ölicher Lösung. Das Fett am Mesenterium ist rosa verfärbt, an den sonstigen Organen sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergibt normalen Befund. Es wurden im Ganzen 0,64 Farbstoff injiziert.

Meerschweinchen Nr. 6, Gewicht 230 g. 8 ccm 1 proz. ölicher Lösung von Scharlachrot werden dem Tier injiziert und am 12. Tag nochmals dieselbe Menge = 2 mal 0,08 Scharlachrot oder 2 mal 0,347 pro Kilogramm. Die Injektionen werden gut vertragen.

Am 22. Tag nach der ersten Injektion wird das Tier getötet. Mäßige Mengen eingedickten Farbstoffes finden sich im Unterhautzellgewebe. Das Fett des Tieres ist schwach rosa gefärbt. Die inneren Organe sind frei von makroskopisch sichtbaren Veränderungen.

Die Nieren zeigen im sezernierenden Parenchym keine Abweichung vom Normalen, auch sind die Kerne gleichmäßig und gut gefärbt. Es wurden im ganzen 0,68 Farbstoff pro Kilogramm injiziert.

Meerschweinchen Nr. 2, Gewicht 220 g. Injektion von 6 ccm Neurot LF. subkutan als 1,5 proz. Lösung in physiologischer Kochsalzlösung = 0,09 Neurot LF. oder 0,37 pro Kilogramm Tier.

Der Urin bleibt bis zum dritten Tag rot gefärbt. Von da an wird ungefärbter Urin entleert. Tier verhält sich völlig wie ein normales.

Am 10. Tag nach der zweiten Injektion wird das Tier getötet. Im subkutanen Gewebe ist kein Farbstoff mehr nachweisbar. Entsprechend der Einstichstelle zur Injektion ein kleiner leicht graugrün gefärbter Fleck in der Haut. Leber zeigt in der Peripherie der Läppchen Fett. Die übrigen Organe sind makroskopisch ohne Besonderheiten. Auch die Nieren zeigen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch keine Veränderungen.

Es wurden im ganzen 0,82 Farbstoff pro Kilogramm injiziert.

Meerschweinchen Nr. 3, Gewicht 310 g. Injektion von 8 ccm Amidoazotoluol I subkutan als 1,5 proz. ölige Lösung = 0,12 Amidoazotoluol oder 0,36 pro Kilogramm Tier.

In den ersten Stunden nach der Injektion ist das Tier sehr unruhig, läuft ängstlich umher und schlägt mit den Pfoten auf den Boden.

Am 4. Tag hat es sich völlig erholt, die Absonderung gelben Urins hält noch bis zum Abend des 5. Tages an. Am 10. Tag nach der zweiten Injektion erneute Injektion von 4 ccm Amidoazotoluol I subkutan in 5 proz. ölicher Lösung = 0,2 Amidoazotoluol I oder 0,65 pro Kilogramm Tier.

Bereits nach 2 Stunden, beginnt die Ausscheidung des Farbstoffes im Harn. Das Tier ist zunächst munter und frißt wie gewöhnlich. Erst am 23. X. abends setzen Erscheinungen ein, die auf eine beginnende Erkrankung hindeuten. Das Tier hält sich nicht mehr sauber, läuft mit krummem Rücken, die Haare stehen ab und fallen aus, Atmung ist erschwert. Es frißt kaum und reagiert nicht mehr auf Reize.

Am 6. Tag nach der letzten Injektion nachmittags erfolgt der Tod. Das ganze Unterhautzellgewebe ist durchsetzt von Amidoazotoluöl. Herz steht in Systole, Darm auffallend leer. Bds. am Psoas retroperitoneale Ansammlung von gelbem Öl. Sonstige Organe sind makroskopisch nicht verändert. Die Nieren zeigen albuminöse Trübung in den Epithelien der gewundenen und geraden Kanälchen. Es wurden im ganzen 1,32 g Farbstoff pro Kilogramm injiziert.

Meerschweinchen Nr. 7, Gewicht 260 g. 4 ccm einer 2 proz. öligen Lösung von Amidoazotoluol I werden dem Tier subkutan injiziert. Die Injektion wird in derselben Menge am 12. Tage wiederholt, so daß das Tier im ganzen 0,16 Amidoazotoluol erhält, oder 0,614 g pro Kilogramm.

Am 16. Tag nach der ersten Injektion ist das bis dahin völlig gesunde Tier schwer erkrankt. Am 17. Tag, nachmittags um 2 Uhr stirbt es. Es findet sich eine rechtsseitige Pneumonie, die übrigen Organe sind makroskopisch nicht verändert. Im Unterhautzellgewebe ist nur wenig Öl zu sehen. Die Nieren zeigen albuminöse Trübung des sezernierenden Parenchyms.

Meerschweinchen Nr. 8, Gewicht 290 g. Es werden 5 ccm einer 2 proz. öligen Lösung von Amidoazotoluol I = 0,1 Amidoazotoluol = 0,344 pro Kilogramm dem Tier injiziert.

Am dritten Tage nach der Injektion ist das Tier tot. In der freien Bauchhöhle findet sich Öl. Die Harnblase ist gefüllt. Aus dem Urin läßt sich der gelbe Farbstoff mit Äther extrahieren. Die Nieren sind normal.

Meerschweinchen Nr. 4, Gewicht 430 g. Zweite Injektion von 11 ccm Amidoazotoluol II als 1,5 proz. ölige

Lösung = 0,17 Amidoazotoluol II oder 0,38 pro Kilogramm Tier.

Schon nach 3 Stunden wird gelb gefärbter Urin entleert. Tier befindet sich zunächst wohl.

Am dritten Tage nach der Injektion fällt besonders die schwere Atemnot auf. Die von Pigment freien sichtbaren Hautstellen zeigen zyanotische Verfärbung. Die Augen sind verklebt, Haare fallen aus. Der entleerte Urin ist stark gelb gefärbt. Das Tier reagiert nicht mehr auf Reize und frißt nur sehr wenig.

4. Tag. Das Tier ist tot. Haut und Unterhautzellgewebe sind besonders am Bauch mit gelbem Öl durchsetzt. Herz steht in Diastole, sämtliche Organe zeigen Stauung. Leber zeigt außerdem Verfettung in der Peripherie der Läppchen.

In Netz und Mesenterium sind kleine Fettträubchen deutlich gelb gefärbt. Die Nierenepithelien sind hochgradig verfettet, die Gefäße der Niere enthalten reichlich Blut.

Es wurden im ganzen 0,67 g Farbstoff pro Kilogramm injiziert.

Meerschweinchen Nr. 9, Gewicht 250 g. Injektion von 4 ccm Amidoazotoluol II in 2 proz. ölicher Lösung, also von 0,08 g Amidoazotoluol oder 0,32 pro Kilogramm. Am 12. Tag nochmalige Injektion derselben Menge.

Am 15. Tag nach der ersten Injektion ist das Tier tot. Als Todesursache findet sich eine linksseitige fibrinöse Pleuritis mit reichlichem Exsudat. Die Nieren zeigen überall gleichmäßig gute Kernfärbung und normalen Befund der Epithelien. Das subkutane Gewebe enthält mäßige Mengen gelben Öls.

Es waren im ganzen 0,64 kg Farbstoff pro Kilogramm injiziert.

Meerschweinchen Nr. 10, Gewicht 230 g. Injektion von 4 ccm Amidoazotoluol II in 2 proz. ölicher Lösung. Am 12. Tag wird nochmals dieselbe Menge injiziert, so daß das Tier im ganzen 0,16 Amidoazotoluol oder 0,694 pro Kilogramm Körpergewicht erhält. Am 22. Tag wird das Tier getötet. Die Nieren zeigen im frischen Präparat albuminöse Trübung, mit Hämalaun sind die Kerne kräftig und gleichmäßig gefärbt. Fett ist nicht nachweisbar. Es wurden 0,69 Farbstoff pro Kilogramm Tier injiziert.

Die Tierversuche mit Scharlachrot ergeben eine Bestätigung der theoretischen Überlegungen, daß diesem Farbstoffe keine oder nur unbedeutende Giftwirkung beizumessen ist, da seine Affinitäten abgesättigt sind. Die Nieren sämtlicher Versuchstiere zeigen normalen

Befund. Infolge der Reizwirkung des Scharlachrots bildeten sich um die injizierten Farbstoffmassen seröse Abszesse, die die Tiere in ihren Bewegungen hinderten. Eine Erkrankung unter Vergiftungserscheinungen war jedoch bei den Tieren nicht zu beobachten. Daß Scharlachrot wirklich zur Resorption gekommen ist und in den Körpersäften zirkuliert hat, beweist die rote Farbe des Fettes bei den Tieren Nr. 5 und 6.

Dieser Befund entspricht den Beobachtungen Fischers, der nach intravenösen Injektionen eine gleichmäßige leichte rosa Verfärbung des Kaninchenfettes sah.

Das Neurot LF, mit ähnlich gebauter Konstitutionsformel, äußerte ebenfalls in einer Menge von 0,82 pro kg keine toxische Wirkung auf das Nierenparenchym. In diesem Falle, wo ein wasserlöslicher Farbstoff einverleibt wurde, war die Passage durch die Nieren leicht erkennbar an der Rotfärbung des Urins durch den Farbstoff.

Anders verhält es sich bei den Versuchen mit Amidoazotoluol. Dieser Farbstoff ist, wie wir sahen, nicht völlig abgesättigt, vielmehr findet sich in seinem Molekül eine freie Gruppe, NH_2 , welche toxische Wirkungen entfalten kann. Die Giftwirkung kommt vom subcutanen Gewebe aus nicht in dem Maße zur Geltung wie vom Darm aus. Wenn wir annehmen, daß das Meerschweinchen Nr. 4, dessen Tod am kürzesten auf die Injektion folgte, allein der Vergiftung erlegen ist, so besteht doch noch ein erheblicher Unterschied gegen die Versuche von Curschmann, dessen Versuchstiere nach einer Dosis von 0,3 pro kg in 5 und 6 und spätestens nach 36 Stunden starben. In unserem Falle mußte anscheinend erst eine gewisse Kumulation im Organismus erfolgen. Das Tier erkrankte 48 Stunden nach der zweiten Injektion und der Tod erfolgte nach 60 Stunden. Im ganzen

hatte das Tier erhalten 0,29 g Amidoazotoluol — 0.67 pro 1 kg.

Daß von den 10 Meerschweinchen 5 schon während des Versuches starben, halte ich nicht für einen Beweis der Giftwirkung, da sich andere Ursachen für den Tod nachweisen lassen. Jedoch findet sich bei fast allen Tieren, deren Nieren das Amidoazotoluol eine Zeitlang ausgeschieden haben, eine Schädigung des Nierenepithels. Die völlige Verfettung des Nierenparenchyms bei Nr. 4 ist wohl nicht allein auf Rechnung des Farbstoffes zu setzen, da das Tier an einer Herzinsuffizienz zugrunde ging und sich bei der Sektion hochgradige Stauungsorgane fanden. Die Stauung hat als weitere Schädlichkeit auf die Nieren eingewirkt und zur Verfettung geführt. Im Falle Nr. 8 war der Farbstoff nur kurze Zeit mit den Nieren in Berührung. Daß er tatsächlich die Nieren passiert hat, beweist der Nachweis im Ätherextrakt des Urins. Die Schädigung war nicht von genügend lange Dauer, um eine Veränderung des Epithels hervorzurufen.

Das Tier Nr. 9 starb an einer Pleuritis am 15. Tage des Versuches. Eine ziemlich große Menge Öl wurde resorbiert und ausgeschieden, aber die Nierenschädigung trat nicht ein.

Trotz dieses einmaligen völligen Ausbleibens der Einwirkung auf die Nieren glaube ich auf Grund der vier positiven Befunde annehmen zu dürfen, daß das Amidoazotoluol, in sehr großen Mengen durch die Nieren ausgeschieden, diese Organe schädigen und eine albuminöse Trübung erzeugen kann.

Die Tierversuche lassen nun nicht ohne weiteres Schlüsse zu auf die Anwendung der Scharlachfarben als Salben beim Menschen. Sie geben vielmehr nur Aufschluß über die Giftigkeit der Scharlachfarbstoffe überhaupt. Selbst wenn nur ein Teil der injizierten Massen

zur Resorption gelangt wäre, so ist dieser Teil immer noch um vieles größer als die Menge Farbstoff, die eine gut granulierende Wunde aus einem Verband, der 24 Stunden liegen bleibt, aufnimmt. Während nämlich bei den oben berichteten Tierversuchen große Mengen der Farbstoffe in dauerndem Kontakt mit dem subcutanen Gewebe, das einer frischen Wunde gleich zu achten ist, bleiben, handelt es sich bei der Anwendung am Menschen, wie wir sehen werden, um minimale Mengen Farbstoff, der nur für kurze Zeit auf eine gut granulierende Wunde gebracht wird. Durchschnittlich wurden den Tieren 0,6 g Farbstoff pro kg injiziert.

Dieses Quantum würde als 8 proz. Salbe für einen erwachsenen Menschen etwa 500,0 g Salbe entsprechen.

Um einen Mulllappen von 10×10 cm Größe mit Amidoazotoluolsalbe zu bestreichen, bedarf man einer Menge von 3—3,5 g Salbe = 0,28 g Farbstoff.

Wenn man diese Farbstoffmenge in ähnlicher Weise, auf den erwachsenen Menschen berechnet, wie dies bei den Tierversuchen geschieht, so würde das 0,0043 Farbstoff pro kg ergeben. Diese an sich schon geringe Menge kommt nur zum kleinen Teil zur Geltung, denn, wie man sich beim Verbandwechsel überzeugen kann, dringt ein Teil der Salbe in den Verband ein und wird daher mit diesem nach 24 Stunden entfernt. Es hat also nur ein Bruchteil der 0,28 g Farbstoff, die für eine Wunde von 100 cm² ausreichen, Gelegenheit, mit der Wunde selbst in Berührung zu kommen und dort resorbiert zu werden.

Um auch im Tierexperiment Verhältnisse zu schaffen, die denen bei der Wundbehandlung des Menschen völlig entsprechen, legte ich 2 Hunden in Morphin-Äthernarkose große Wunden am Rücken an und verband sie, nachdem sich gute Granulationen gebildet hatten, einen Monat lang vorschriftsmäßig mit Scharlachrotsalbe und mit Scharlachsalsbe.

Leider führte dieser Versuch infolge eines Fehlers in der Anordnung nicht zu einem eindeutigen Resultat. Dieselbe parenchymatöse Nephritis, die sich bei meinen Versuchshunden fand, war auch bei zahlreichen Hunden festzustellen, welche zwecks anderweitiger Versuche die in der Klinik für Operationen am Hund übliche Narkose erhalten hatten.

Wenn die injizierten Farbstoffe bei engem und dauern-dem Kontakt mit den Geweben das Nierenepithel zu schädigen vermögen, so ist es doch unwahrscheinlich, daß sie bei klinischer Anwendung in Salbenform auf gut granulierende Wunden gebracht, eine Nephritis hervor-rufen. Die oben aufgezählten Fälle aus der Literatur sowie meine eigenen Beobachtungen bei denen ich eine eventuelle Nierenschädigung besonders berücksichtigte, sprechen dagegen.

Vor Applikation der Salben untersuchte ich stets genau das Allgemeinbefinden sowie die Nierenfunktion der Patienten, um eine schon vorher bestehende Nephritis oder eine sonstige Allgemeinkrankheit auszuschließen. Bei den Harnuntersuchungen benutzte ich zum Nach-weise von Eiweiß die von Sahli als zuverlässigste emp-fohlene Kochprobe. Der Essigsäurezusatz erfolgte genau nach Sahlis Vorschrift, um eine Bildung von Acid-albumin, welches in Wasser löslich ist, durch Zusatz eines Überschusses von Essigsäure zu vermeiden. Außer-dem machte ich in den meisten Fällen noch als zweite Probe die Unterschichtung mit konzentrierter Sal-petersäure. Da es sich in den von mir behandelten Fällen meist um klinische Patienten handelte, die während der Behandlungszeit unter Aufsicht der Ärzte und des Wartepersonals standen, so hätte eine etwa eintretende Verschlechterung im Allgemeinbefinden der Kranken leicht konstatiert werden können.

Ich behandelte im ganzen 24 Patienten mit Salben

von Azofarbstoffen. Da der günstige Einfluß dieser Substanzen auf den Heilungsverlauf genügend durch die bisherige Literatur bekannt ist, so erscheint es mir überflüssig, näher auf den Gang der Wundheilung selbst einzugehen. Um resorptive Wirkungen eher auftreten zu sehen, suchte ich mir nur Fälle mit größeren Epitheldefekten aus. Ich verband die Patienten genau nach Schmiedens Vorschrift mit 8 proz. Salben, welche in möglichst dünner Schicht auf Mulläppchen gestrichen und auf die Wunde gelegt wurden. Bei starker Sekretion schützte ich die Wundränder durch Aufstreichen einer dünnen Schicht Zinkpaste. Der Scharlachs Salbenverband blieb 24 Stunden liegen und wurde dann meist für 2×24 Stunden durch einen indifferenten Salbenverband oder trockenen Verband ersetzt. Wenn die Wunde es erlaubte, wurde die Salbenbehandlung noch durch warme Vollbäder unterstützt.

Die Untersuchung des Urins auf Eiweiß wurde in der oben angegebenen Weise täglich ausgeführt. Bei keinem der mit Scharlachs Salben behandelten Patienten, die vorher einen normalen Nierenbefund hatten, fand sich auch nur spurenweise Eiweiß.

Einige Fälle, die mir von Bedeutung zu sein scheinen, werde ich mitteilen. Fall Nr. 10 betraf eine Patientin, der nach einer Mammaamputation wegen Karzinom ein Hautdefekt von $13,0 \times 4,5$ cm geblieben war. Die gut granulierende Wunde wurde, um eine schnellere Epithelisierung herbeizuführen, mit Scharlachs Salbe verbunden. Mehrfach klagte Pat. über Kopfschmerzen. Eine Nierenschädigung war trotz regelmäßiger Urinuntersuchungen nicht nachweisbar. Die Klagen über Kopfschmerzen hielten bei der sehr ängstlichen Frau bei dauernd negativem Urinbefund auch noch an, als die Wunde völlig verheilt war und die Pat. sich zur Nachuntersuchung in der Klinik nochmals vorstellte,

ein Beweis, daß die Kopfschmerzen bei der Patientin nicht durch die Anwendung der Salbe bedingt waren.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei dem Fall Nr. 22 vor, der eine Frau mit Morbus Basedowi betrifft. Die Pat. hatte sich eine ausgedehnte Verbrennung der rechten Achselhöhle, des Oberarms und der Brustwand zugezogen. Die Wunde wurde außerhalb der Klinik mit verschiedenen Salben unter anderen auch mit Scharlachsalse verbunden. Pat. gibt an, letztere nicht vertragen zu haben, da sie regelmäßig nach Auflegen der Salbe so starkes Brennen verspürte, daß der Verband wieder entfernt werden mußte. Bei der Aufnahme in die Klinik betrugen die Maße der Wunde in ihren größten Dimensionen 16,0 und 20,0 cm. Infolge der Angaben der Pat. über die frühere Anwendung der Scharlachsalse wurde zunächst nur mit Zinkvaseline verbunden. Nach einiger Zeit wurde ohne Wissen der Patientin Scharlachsalse auf die Wunde gebracht. Auf Befragen gibt sie an, ein leichtes Brennen in der Wunde zu verspüren, wie sie es in letzter Zeit nach jedem Verbandwechsel bemerkte. Das Brennen ließ nach einigen Stunden nach und die Patientin vertrug die Scharlachsalse, mit der sie von da ab in der üblichen Weise regelmäßig verbunden wurde, sehr gut. Der Urin war dauernd hell, klar und frei von pathologischen Bestandteilen.

Mehrfach wurden frische Epitheldefekte, die bei der Entnahme Thierscher Transplantationslappen entstanden waren, mit Scharlachsalse verbunden, ein Verfahren, das allerdings nicht den Vorschriften Schmiedens entspricht. Ein Pat. mit einer alten Nephritis (Fall 23) hatte unmittelbar nach der Transplantation, welche in Lokalanästhesie ausgeführt wurde, eine Eiweißmenge von 1 Prom. nach Esbach im Harn. Daß keine Nierenschädigung durch die Salbe hervorgerufen wurde, beweist die weitere Harnuntersuchung.

An den folgenden Tagen war nur $1\frac{1}{2}$ Prom. Eiweiß im Urin nachweisbar, und bei dieser Eiweißausscheidung blieb es, trotzdem die Salbe 6 Tage auf der Wunde liegen blieb.

Mit Scharlachrot in Form des von der Firma Beyersdorf & Co., Hamburg fertig gelieferten 5 proz. Salbenmulls hatte ich sehr gute Erfolge bei einem Kinde von 10 Wochen (Fall 16), das eine schwere Verbrennung am Unterarm erlitten hatte. Nachdem die Wunde sich gereinigt hatte, bestand noch ein Epitheldefekt von $2,5 \times 7,0$ cm. Unter Scharlachrotverbänden, die mit Zinkvaseline oder trockenen Verbänden abwechselten, verheilte die Wunde innerhalb 14 Tagen vollständig mit kräftiger aber gut verschieblicher Narbe. Bei mehrfach wiederholten Urinuntersuchungen war eine Nierenschädigung nicht nachweisbar.

Im Falle Nr. 17 verband ich eine gut granulierende Wundfläche von $16,0 \times 12,0$ cm mit einer Salbe aus dem wasserlöslichen Farbstoff Neurot LF, dessen Formel ich oben mitteilte. Ebenso wie Davis konnte ich eine schwache Rotfärbung des Urins beobachten, die $10\frac{1}{2}$ Stunden nach Anlegen des Verbandes auftrat und etwa 7 Stunden anhielt. Irgendein Gefühl des Unbehagens oder Kopfschmerzen traten bei dem Versuche nicht auf. Auch war die Untersuchung der verschiedenen Urinproben auf Eiweiß negativ.

Die übrigen von mir mit Scharlachs Salben behandelten Fälle zeigten keine Besonderheiten. Trotz regelmäßiger Urinuntersuchungen war eine Nierenschädigung in keinem Falle nachweisbar.

Die Indikationen zur Anwendung der Scharlachs Salben sind jüngst von Schmieden und Hayward nochmals genau festgelegt worden. Es wird betont, daß die Salben nur bei Wunden mit guten Granulationen, die klinisch und anatomisch die Möglichkeit einer Überhäutung bieten, angewandt werden sollen. Es ist zwecklos, große

Defekte in toto mit Scharlachsalmbe zu bedecken, denn das Wachstum geschieht nur vom Rande her, so daß es vollkommen genügt, die jeweiligen Randpartien mit dem Mittel zu behandeln. Bei kleineren Wunden wird die Salbe in 8 proz. Konzentration dünn auf Gaze aufgetragen, entsprechend der Größe des Defektes, darüber kommt ein gewöhnlicher Gazeverband. Dadurch daß die Salbe nur in dünner Schicht aufgetragen wird, vermeidet man ein Durchtreten des Farbstoffes durch den Verband und eine Beschmutzung der Wäsche, die man in der ersten Zeit der Anwendung von Scharlachrotsalbe beobachtete; außerdem wird das Wundsekret leichter in die deckenden Gazeschichten aufgesogen, wenn nur eine dünne Fettschicht über den Granulationen liegt. Durch mehr oder weniger langdauernde Applikation einer indifferenten Salbe in den Intervallen hat man es völlig in der Hand, etwa auftretende Reizzustände an der Wunde zu vermeiden.

Schlußsätze.

Sowohl das Tierexperiment wie die klinische Anwendung beweisen, daß Scharlachrot in jeder Menge ohne Gefahr als ein Mittel, das Epithelwachstum zu fördern, verwandt werden kann.

Amidoazotoluol hat zweifellos eine noch schnellere und stärkere Wirkung. Meine Tierversuche haben zwar gezeigt, daß Amidoazotoluol in Mengen, die bei klinischer Anwendung bei weitem nicht erreicht werden, eine geringe Nierenschädigung hervorrufen kann.

' Aus der Zusammenstellung der klinischen Beobachtungen in der Literatur, sowie aus meinen eigenen, die Nierenfunktion besonders berücksichtigenden Untersuchungen ist jedoch ersichtlich, daß auch das Amidoazotoluol bei seiner Anwendung als achtprozentige Salbe praktisch unschädlich ist und daher als ein Mittel empfohlen werden darf, das imstande ist, die Epithelisierung gut granulierender Wunden in hervorragender Weise zu beschleunigen.

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Geh. Rat Professor Dr. Bier für die freundliche Überlassung des Materials zu vorstehender Arbeit sowie für die Übernahme des Referates, Herrn Prof. Dr. Schmieden für die Anregung zu der Arbeit, für das große Interesse an ihrem Fortgang und für die liebenswürdige Unterstützung bei den Versuchen, Herrn Dr. Hayward für die freundliche Überlassung von Literatur meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

- Albrecht, Randbemerkungen zur Geschwulstlehre. Frankf. Zeitschr. f. Pathologie, Bd. 1, Heft 2.
- Auerbach, Über den therapeutischen Wert der Scharlachsalbe bei Haut- und Geschlechtskrankheiten. Klinisch-therapeutische Wochenschr. 1909, Nr. 24.
- Baruch, Ref. Münch. Med. Wochenschr. 1910, Nr. 35.
- Benthin, Zum Thema: Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Zeitschr. f. Krebsforschung 1911.
- Biot, De l'emploi du rouge écarlate en thérapeutique oculaire. Thèse de Lyon. 1910.
- Bischoff, Über einen Fall von Starkstromverletzung. Med. Klinik 1911, Nr. 28.
- Borst, Atypische Epithelwucherungen. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
- Cernezzi, Referat Giornale della Malattie Veneree e della Pelle 1909, Nr. 4.
- Chichelo, La valeur du Scharlachrot dans le traitement des perforations du tympan. Semaine médicale 1910, Nr. 6.
- Cords, Experimentelle und klinische Erfahrungen über die Wirkungsweise des Scharlachrot bei Hornhauterkrankungen. Klin. Monatsblätter f. Augenheilk. 1910, Januar.
- Curschmann, Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Azodermin. Therapeut. Monatshefte, Dezember 1911.
- Czerny, Internationale Krebskonferenz. Paris 1910.
- Dauthuille, Le Scharlachrot en Ophthalmologie. Nord Médical 1. Dezember 1910.
- Epidermisation rapide par des applications de Scharlachrot. Nord. médical 1. Août 1909.
- Davis, The effect of Scarlet red in various combinations upon the epitheliation of granulating surfaces. Annals of Surgery 1910, Bd. 51 und Bull. of the Johns Hopkins Hospital Juni 1910.
- A further note on the clinical use of Scarlet red and its component Amidoazotoluol in stimulating the epitheliation of granulating surfaces. Annals of Surgery 1911, Bd. 1 und Bull. of the Johns Hopkins Hospital Juli 1911.
- Dixon, Journ. of inf. Dis., Bd. 6, Nr. 2.

- Mc Donagh, Emploi du Scharlachrot dans les ulcères du jambe. *Semaine médicale* 1909, S. 570.
- Dreifuss, Behandlung granulierender Flächen mit 8 proz. Scharlachrotsalbe. *Deutsche med. Wochenschr.* 1910, Nr. 1.
- Ducros, Über die Behandlung granulierender Wunden mit Scharlachrot. *Deutsche med. Wochenschr.* 1909, Nr. 29.
- Enderlen, Zur Wirkungsweise der Scharlachrotsalbe. *Münch. med. Wochenschr.* 1908, S. 2066.
- Enroth, Epithelization of granular tumors by Scarlet red. *Finska lak.-sällsk. handl. Helsingfors* 1909, S. 217.
- Fischer, Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. *Münch. med. Wochenschr.* 1906, Nr. 42.
- Fricke, Beitrag zur Wirkung des Scharlachöls auf das Lymphgefäßsystem. *Inaug. Diss. Marburg* 1909.
- Gaudier, Note sur l'emploi du rouge écarlate dans le pansement des évidés. *Annales des maladies de l'oreille, du larynx etc.* 1910, Nr. 4.
- Geipel, *Münch. med. Wochenschr.* 1907, S. 1057.
- Gottheil, Scarlet red. *Pro med. Bd. 12, Nr. 3, September* 1910.
- Grimani, Studio sperimentale sulle proliferazioni dell' epitelio cutaneo. *Rivista Veneta* 1909, Fasc VII, Bd. 50.
- Großmann, Erfahrungen über die Anwendung der Scharlachrotsalbe (Schmieden), der Scharlachsalbe (Hayward) und der Amidoazotoluolgaze (Epidermolgaze) in der Ohrenheilkunde. *Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. f. d. Krankh. d. Luftw., Bd. 61, Heft 1, 1910.*
- Gurbski, Beitrag zur giftigen Wirkung der Scharlachsalsbe. *Zentralbl. f. Chirurgie* 1910, Nr. 49.
- Hayward, Weitere klinische Erfahrungen über die Anwendung der Scharlachfarbstoffe und deren Komponenten zur beschleunigten Epithelisierung granulierender Flächen. *Münch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 36.
- Heermann, Scharlachrot bei Trommelfellperforationen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1909, Nr. 22.
- Helmholtz, Experimentelle Epithelwucherungen der Haut und der Schleimhäute. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital* September 1907.
- Hübner, Vortrag im ärztl. Verein Marburg. *Münch. med. Wochenschr.* 1909, Nr. 8.
- Huegenin, Contribution à l'étude des hétérotopies épithéliales actives non carcinomateuses spontanées et expérimentales. *Archives de méd. expériment. et d'anatomie path.* 1910, S. 422.
- Jores, Über Art und Zustandekommen der von B. Fischer mittels Scharlachöls erzeugten Epithelwucherungen. *Münchener med. Wochenschr.* 1907, Nr. 18.

- Kähler, Epithelisierung von Wundflächen unter Scharlachsalbe. *Medizin. Klinik* 1908, Nr. 22.
- Katz, Über die Behandlung granulierender Wunden mit Amidoazotoluolsalbe. *Deutsche med. Wochenschr.* 1910, Nr. 36.
- Kayser, Zur Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes mit dem Spiralschnitt. *Beitr. zur klin. Chirurgie*, Bd. 68, 1910.
- Kösters, Die Scharlachrotsalbe. *Zeitschr. f. Veterinärkunde* 1910, Heft 7 und 1911, Heft 4.
- Kositschek, Über den Gebrauch der Scharlachsalbe zur Überhäutung von Granulationen. *Münch. med. Wochenschr.* 1911, Nr. 41.
- Krajca, Zur Epithelisierung granulierender Flächen durch Scharlachsalbe. *Münch. med. Wochenschr.* 1908, Nr. 38.
- Lemaire, Le Scharlachrot et ses propriétés cicatrisantes. *Echo médical du nord* 12. Juni 1910.
- Liermann, Beiträge zur Wundbehandlung mit Bolus alba. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1911, Nr. 40, 41.
- Mc Connel, The experimental production of epithelial proliferation. *Journ. amer. med. assoc.* Nov. 1907.
- A. W. Meyer, Experimentelle Epithelwucherungen. *Zieglers Beitr.*, Bd. 46, 1909.
- Michaelis, Eine neue Anwendungsart des Amidoazotoluols, des wirksamen Bestandteiles der Scharlachrotsalbe. *Medizin. Klinik* 1911, Nr. 4.
- Amidoazotoluol als Wundstreupulver. *Deutsche med. Wochenschr.* 1911, Nr. 16.
- Morawetz, Erfahrung über die Behandlung granulierender Wundflächen mit Scharlachrotsalbe. *Therapeut. Monatsh.* Sept. 1909.
- Nance, *Journ. of Ophthalmology and Oto-Laryngology* Febr. 1911.
- Neumayer, Eine neue Behandlungsart von Verbrennungen. *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, Bd. 104, S. 615.
- Oto-rhinologische Kasuistik. *Monatsh. f. Ohrenheilk. und Laryngo-Rhinologie* 1911 Nr. 7.
- Pavia, *Therapie der Gegenwart* 1911, Nr. 1.
- Payr u. Frangenheim, Über die Behandlung accidenteller Wunden. *Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung* 1910, Heft 12.
- Pein, Über die Behandlung des Ulcus cruris mit Scharlachrot. *Therapie der Gegenwart* 1910, Heft 3.
- Pharmazeut. Vierteljahrsschau. *Münch. med. Wochenschr.* 1910, Nr. 21.
- Pleth and Pleth, The use of fluorescent salts in the practice of surgery. *Americ. journ. surgery* May 1909.
- Ramstedt und Jacobstal, Über Schädigungen der Haut

- durch Röntgenstrahlen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 14.
- Ranke, Über experimentelle Störungen von Differenzierungsvorgängen im Zentralnervensystem. Zentralbl. f. allgem. Path. und path. Anat. 1910, Nr. 9.
- Rebaudi, Intorno alle utili applicazioni terapeutiche dello Scharlachrot nella pratica ostetrico-ginecologica. La Ginecologica Moderna 1909, Fasc. IV.
- Reinhardt, Biebricher Scharlach R (medicinale). Apotheker-Zeitung 1909, Nr. 10.
- Ribbert, Das Karzinom des Menschen. Bonn. Cohen 1911.
- Ritter, Untersuchungen über die Wirkungsweise des Scharlachöls. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 542.
- Rülf, Das Problem des Krebses. Berliner klin. Wochenschr. 1907, S. 163.
- Rutschinsky, Zur Frage von der experimentellen atypischen Wucherung des Epithels. Russki Wratsch 1910, Nr. 23 und 51.
- Sachs, Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf die menschliche und tierische Haut. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 45.
- Scharetzki, Über die Deckung von Hautdefekten. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 43.
- Schmieden, Epithelwachstum unter Einwirkung von Scharlach-R. Zentralbl. f. Chir. 1908, Nr. 6.
- Schmieden und Hayward, Der heutige Stand der experimentellen und therapeutischen Verwertung der Scharlachfarbstoffe. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 112, 1911.
- Scholtz, Über einige neue dermatologische Heilmittel. Therapeutische Rundschau 1909, Nr. 13.
- Schreiber, Über Syndaktyliebehandlung. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 105.
- Schreiber und Wengler, Über Wirkungen von Scharlachöl auf die Netzhaut. Münchn. med. Wochenschr. 1908, S. 1854.
- Über Wirkungen des Scharlachöls auf das Auge. Archiv für Ophthalmologie 1910, Bd. 74.
- Seckel, Über experimentell erzeugte atypische Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 4.
- Seifert, Über die Verwendbarkeit von Anilinfarbstoffen bei Erkrankungen der Mundhöhlenschleimhaut. Deutsche Monatsschr. f. Zahnheilkunde 1910, Nr. 8.
- Simin, Das Scharlachrot als ein die Epithelisation verstärkendes Mittel. Wratschrnaja Gaz. 1910, Nr. 41. Referat: Zentralbl. f. Chir. 1910, Nr. 52.
- Snow cit. nach Toulotte, J. inf. dis. Chicago 1907, S. 358.
- Sprecher, Über den therapeutischen Wert des Scharlachrot. Klin. therapeut. Wochenschr. 1909, Nr. 13.

- Stahr, Atypisches Epithelwachstum und Karzinom. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 24.
- Stein, Über die Verwendbarkeit der Scharlachrotsalbe bei Ohrenerkrankungen. Monatsschr. f. Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie 1910, Nr. 2.
- H. Stoeber, Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 3.
- Die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen durch Injektionen von Scharlachrot- und Amidoazotoluöl in das subcutane Gewebe des Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14.
- Stoeber und Wacker, Ein weiterer Beitrag zur Erzeugung atypischer Epithelwucherungen mit Eiweißfäulnisprodukten. Münchn. med. Wochenschr. 1910, Nr. 18.
- M. Strauß, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Scharlachrot auf das Epithelwachstum. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 19.
- Toulotte, Un médicament épidermisant: Le Scharlachrot. Thèse. Lille, E. Dufrénoy, 1910.
- Vikentieff, cit. nach Toulotte, Wratschrbnaja Gazetta 1909, Nr. 41.
- Wacker und Schmincke, Experimentelle Untersuchungen zur kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen. Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 30.
- Wehner, Zur Therapie der Ulcera cruris varicosa. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 23.
- Wessely, Über Epithelversuche am Auge. Bericht über die 35. Versammlung der Ophthalmologischen Ges. Heidelberg 1908.
- Über die Wirkungen des Scharlachrotöls auf die menschliche Epidermis (Selbstversuch). Medizin. Klinik 1910, Nr. 14.
- Werner, Über den Einfluß des Scharlachrots auf Mäusetumoren. Münchn. med. Wochenschr. 1908, Nr. 44.
- Withe, cit. nach Wacker und Schmincke, Journ. of Path. and Bacteriology 1910, Bd. 14.
- Wolfrom, Einiges über Kolloide und kolloidales Silber, speziell Collargol-Credé. Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 27.
- Wolfrom und Cords, Über die Anwendung von Scharlachrot bei Augenaffektionen. Münchn. med. Wochenschr. 1909, Nr. 5.
- Wyss, Zur Wirkungsweise der Scharlachölinjektionen B. Fischers bei der Erzeugung karzinomähnlicher Wucherungen. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 32.
- Les indications du Scharlachrot dans les affections oculaires. Semaine médicale 1910, Nr. 1.

- Billroth, Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße. 1865.
- Ideen über Entstehung und Wesen des Fiebers. Archiv für klin. Chir., Bd. 6, 1865.
- Bonnet, De l'absorption et des effets généraux de l'Iode employé dans les pansements et les opérations chirurgicales. Gaz. méd. de Paris 1852, pag. 310, 330.
- Bumm, Grundriß zum Studium der Geburtshilfe.
- Demarquay, De l'absorption par les plaies. L'union médicale 1869. Serie 3, Bd. 7, Nr. 13.
- Hack, Über das Resorptionsvermögen granulierender Flächen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 12, 1880.
- Joseph, Lehrbuch der Hyperämiebehandlung akuter chirurgischer Infektionen. 1911.
- Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 1897.
- Nötzel, Über die Infektion granulierender Wunden. Archiv f. klin. Chir., Bd. 55, 1897, und Fortschr. d. Medizin, Bd. 16, 1898, Nr. 5.
- Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie. 1909.
- Reinbach, Untersuchungen über den Bau verschiedener Arten von menschlichen Wundgranulationen. Zieglers Beitr. 1901, Bd. 30, S. 102.
- Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden.
- Seyberth, Beitrag zur Kenntnis der Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern. Münchn. med. Wochenschr. 1907, Nr. 32.
- Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1905.
-

Lebenslauf.

Am 20. Mai 1884 wurde ich, Karl Scheele, evangelischer Konfession, in Emmerich a. Rh. geboren, als Sohn des Fabrikdirektors Dr. T. E. Scheele und seiner verstorbenen Frau Clara geb. von Gimborn. Von 1890 bis 1894 besuchte ich die Volksschule, von 1894 bis 1904 das königliche Gymnasium meiner Vaterstadt, wo ich Ostern 1904 das Abiturienten-Examen bestand. Ostern 1904 bis Ostern 1906 studierte ich Rechtswissenschaft in München, 1906 wandte ich mich dem Studium der Medizin zu und studierte zunächst in Berlin. Ich bestand dort am 11. Juli 1908 die ärztliche Vorprüfung. Vom 1. Oktober 1908 bis 31. März 1909 genügte ich meiner Dienstpflicht mit der Waffe beim kgl. bayr. I. schweren Reiter-Regiment in München, wo ich auch im folgenden Sommersemester studierte. Im Wintersemester 1909 wandte ich mich wieder nach Berlin und bestand hier am 19. Juni 1911 die ärztliche Prüfung.

Von Juli bis Dezember 1911 war ich Medizinalpraktikant in der Kgl. Chirurgischen Klinik des Herrn Geheimrat Professor Dr. Bier. Seit Januar arbeite ich unter der Leitung des Herrn Professor Dr. L. Kuttner auf der I. inneren Abteilung des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin.

Während meine Studienzeit hörte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

In München:

v. Amira, v. Angerer, v. Bauer, v. Bechmann, v. Bollinger, Brentano, Döderlein, Gaupp, Grueber, Harburgér, Hellmann, Lotz, Maaß, May, v. Müller, Riehl, Roessle, Schmitt, v. Seuffert v. Tappeiner, v. Ullmann.

In Berlin:

Beitzke, Bier, R. du Bois-Reymond, Bumm, Drude, Engelmann, Engler, Flügge, Fränkel, Freund, Fritsch, Gabriel, Greeff, Heffter, Helbron, Hertwig, Heubner, Heymann, Hildebrand, His, Jolly, Kopsch, Kraus, Lesser, Lewin, Liepmann, Löb, Nernst, Orth, Passow, Rawitz, Rosin, Rubens, Rumpel, Schmieden, F. E. Schutlze, Schwendener, Stock, Strassmann, Thierfelder, Tomaszewski, H. Virchow, Waldeyer, Ziehen.

Allen diesen Herren, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich meinen ehrerbietigsten Dank aus.
